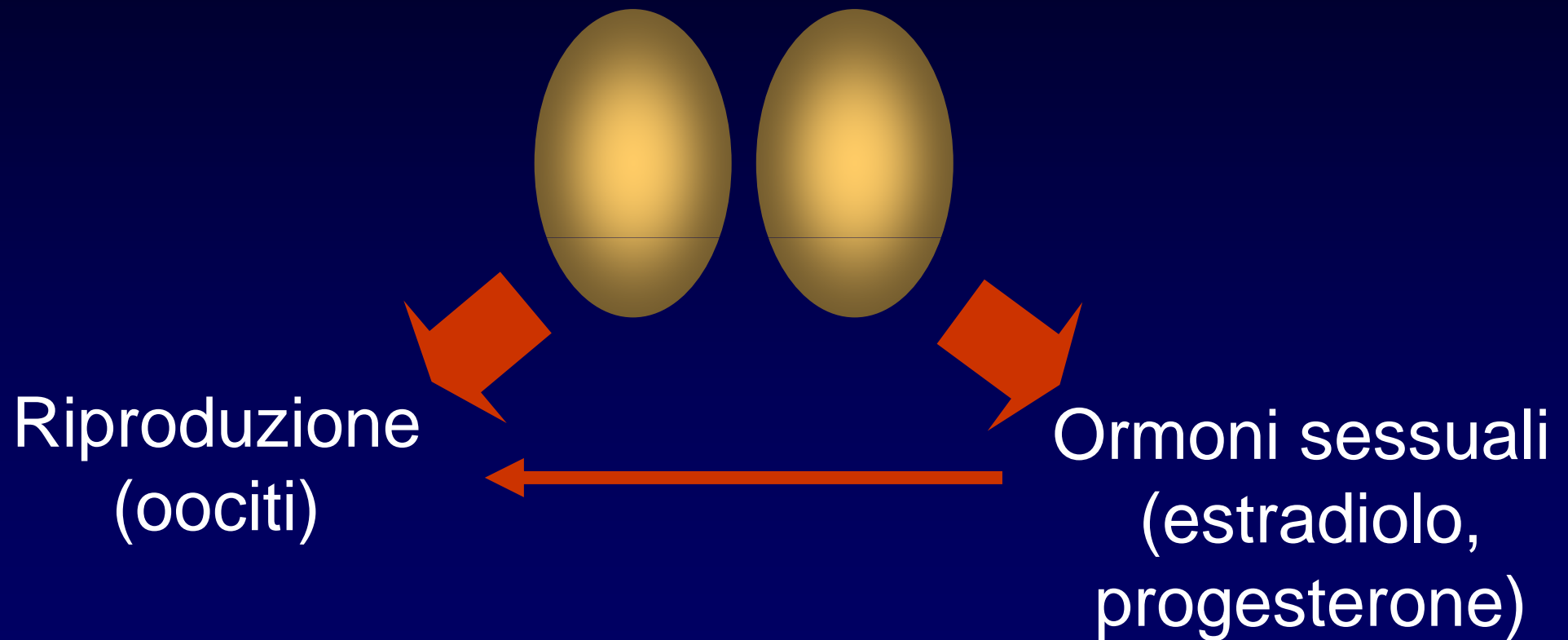
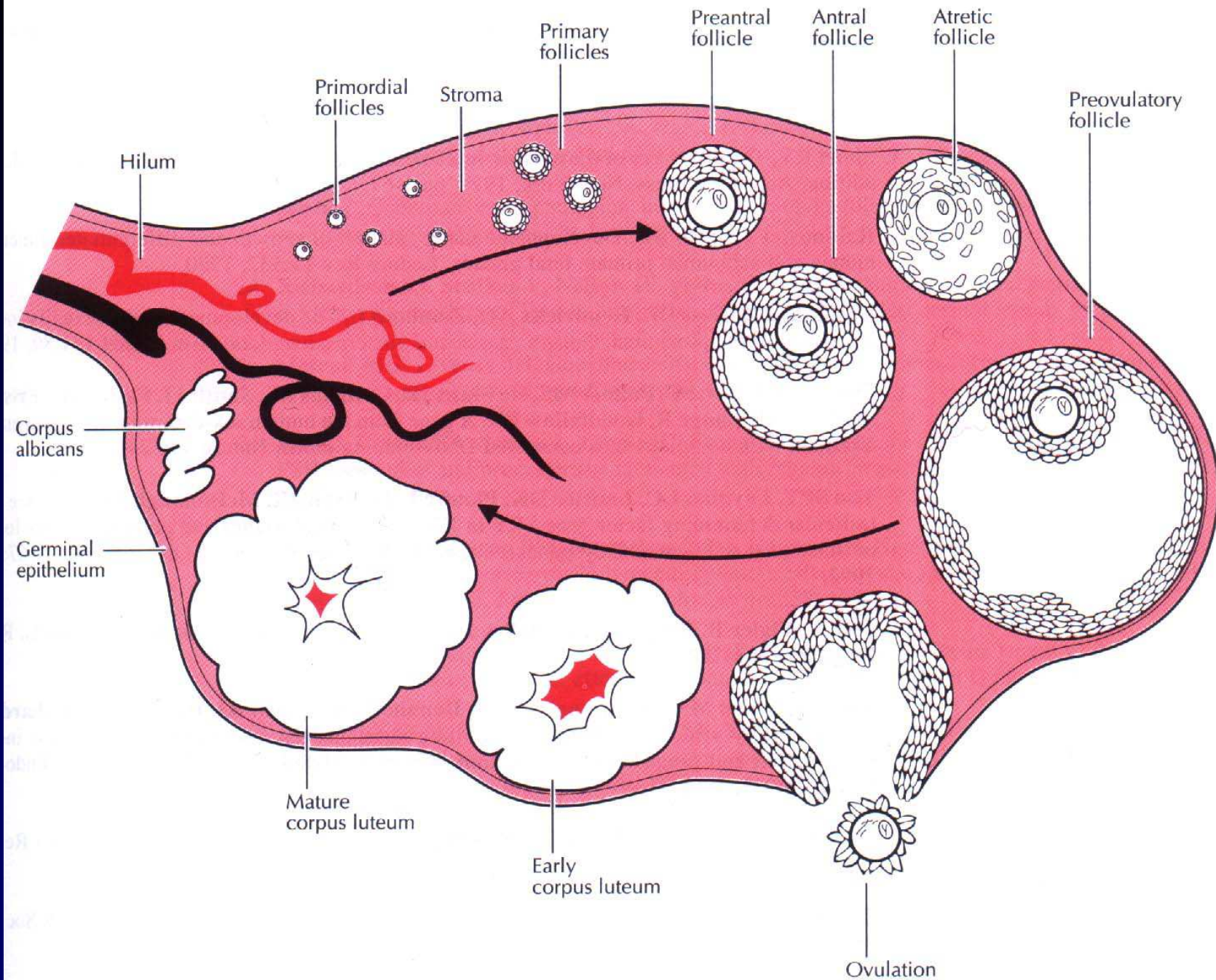
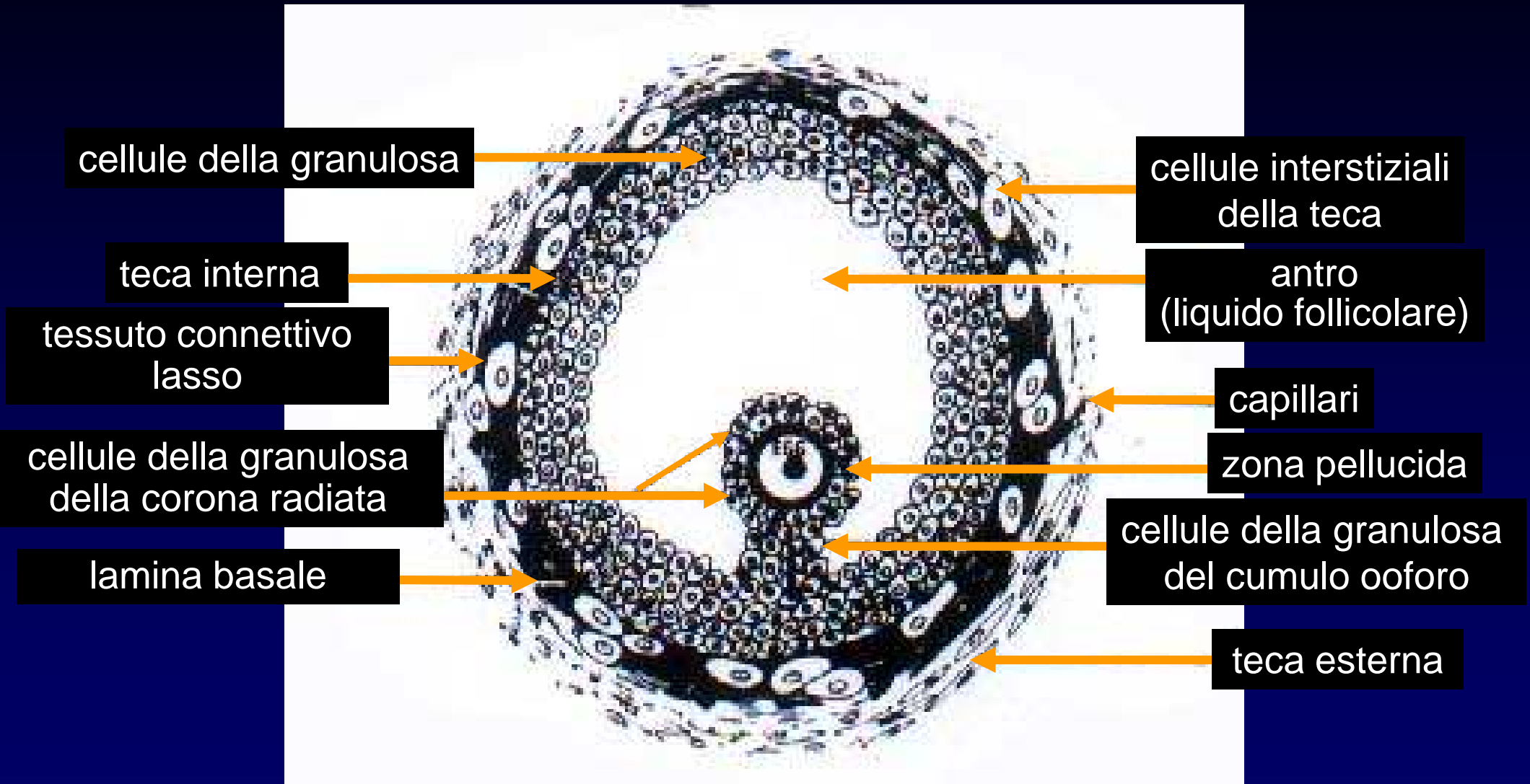
Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

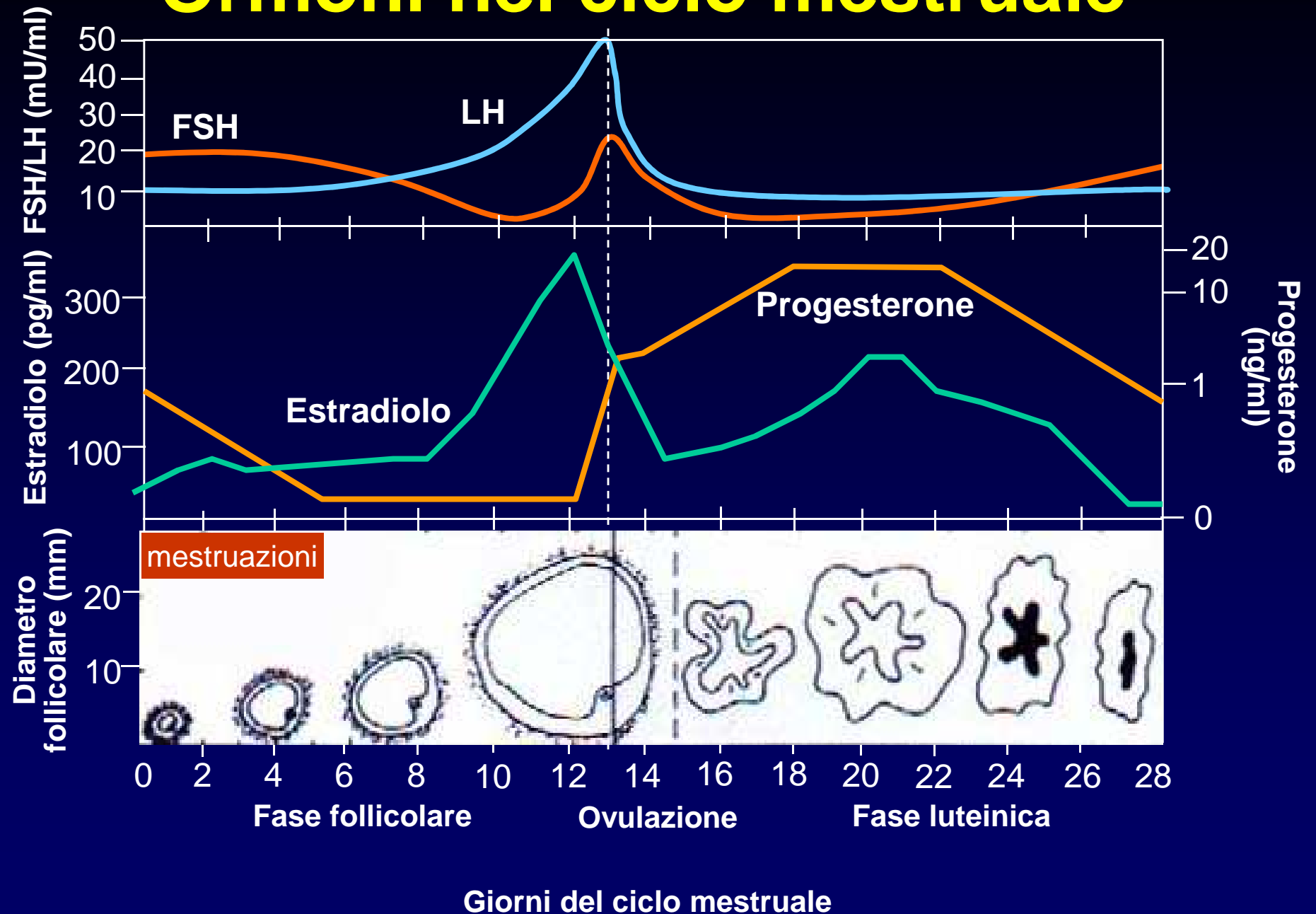
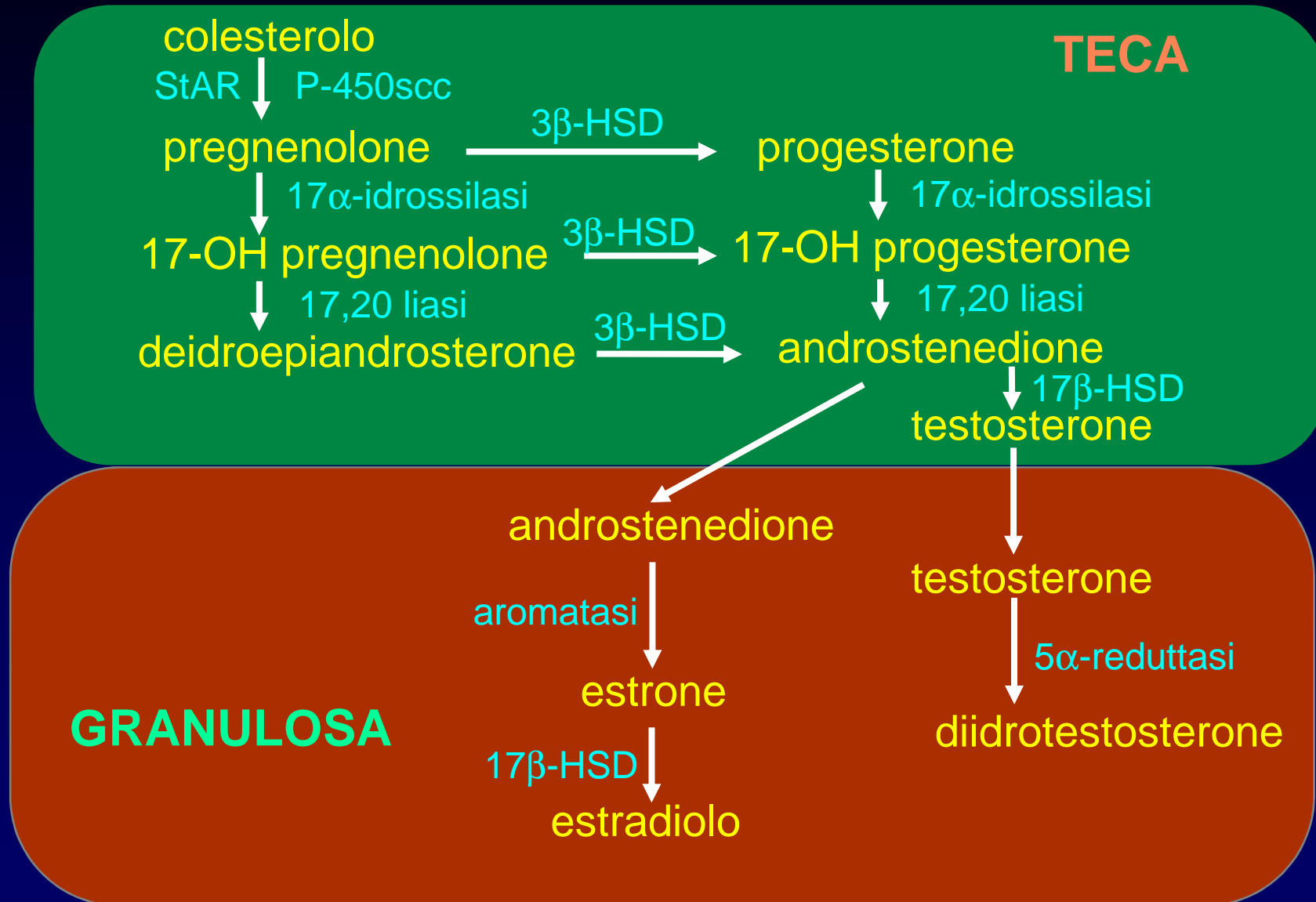
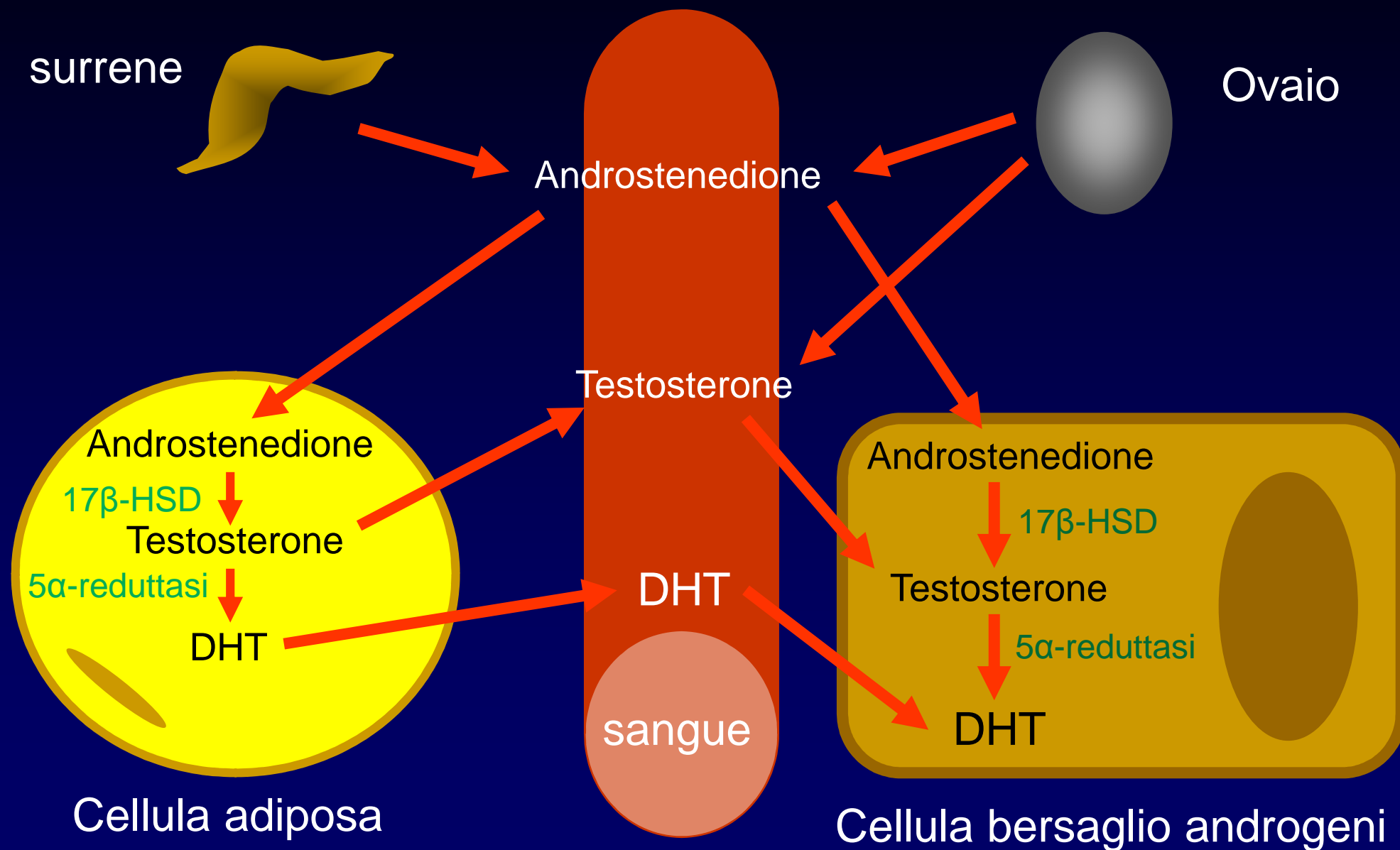
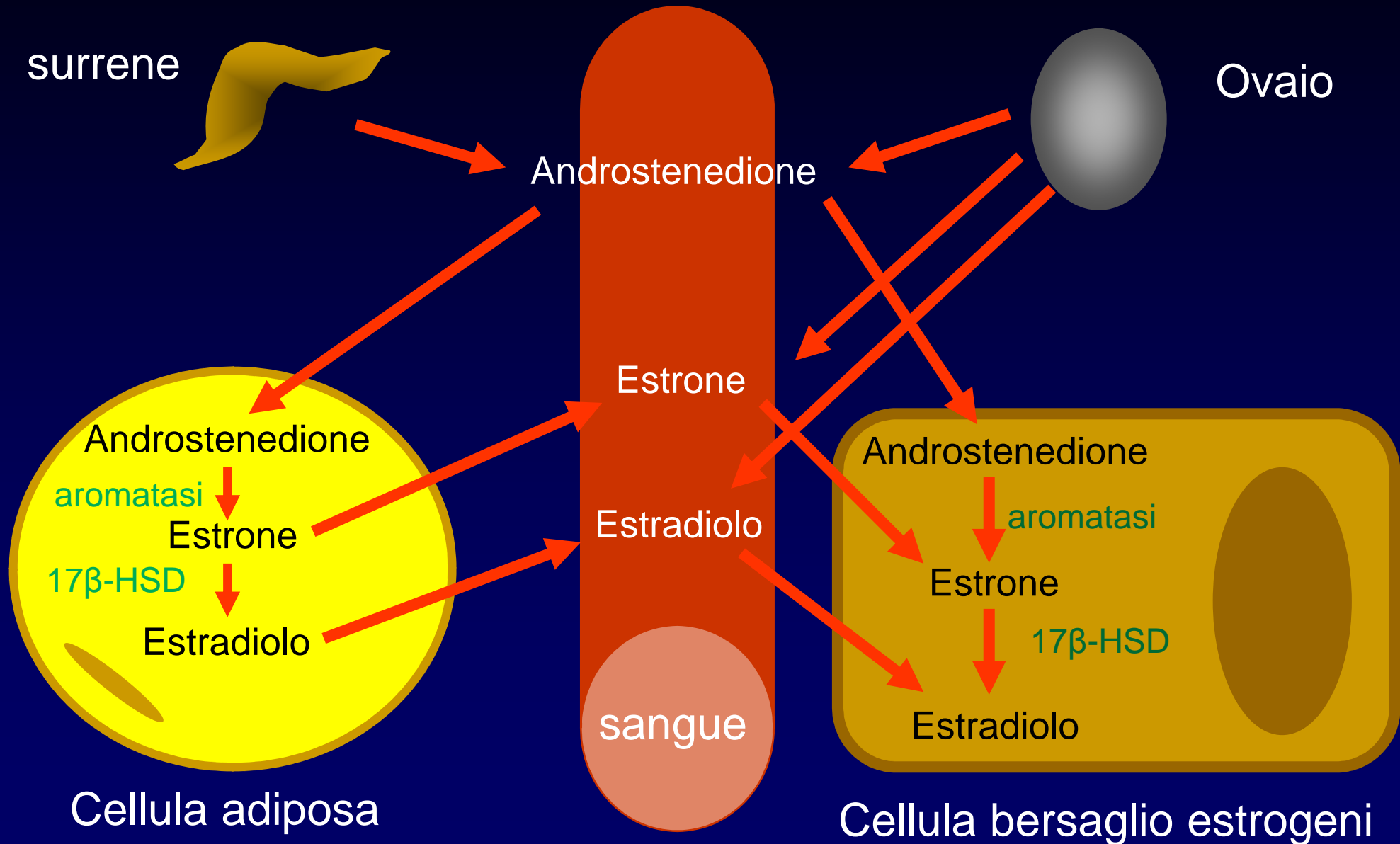
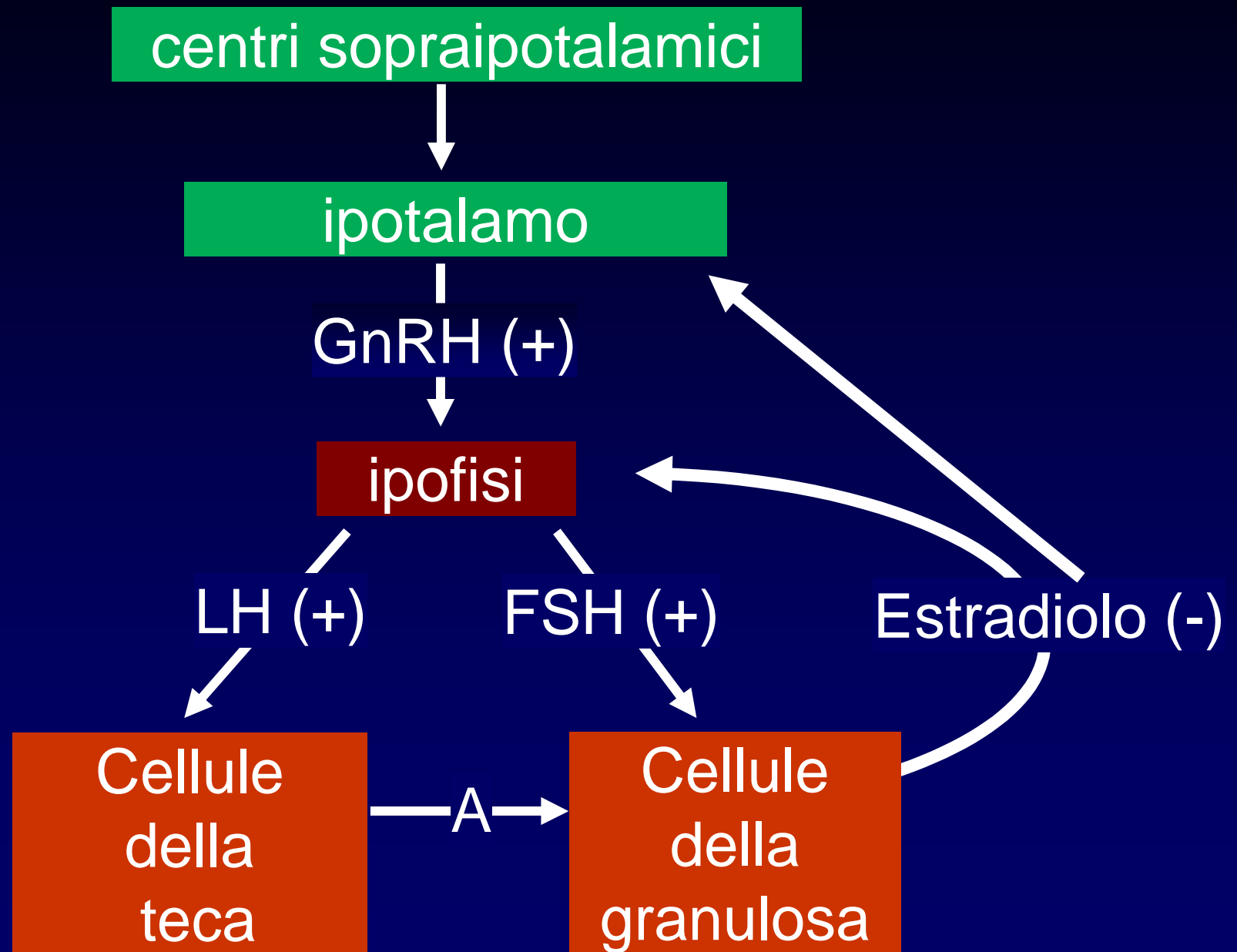
Endocrinologia ginecologica

Prof. Enzo Bonora

23 Maggio 2013

Funzioni della gonade femminile

Primary follicles
Preantral follicle
Antral follicle
Atretic follicle
Primordial follicles
Stroma
Preovulatory follicle
Hilum
Corpus albicans
Germinal epithelium
Mature corpus luteum
Early corpus luteum
Ovulation

Rappresentazione di un follicolo in fase preovulatoria
cellule della granulosa
teca interna
tessuto connettivo lasso
cellule della granulosa della corona radiata
lamina basale
cellule interstiziali della teca
antro (liquido follicolare)
capillari
zona pellucida
cellule della granulosa del cumulo ooforo
teca esterna

Ormoni nel ciclo mestruale

Giorni del ciclo mestruale

Steroidogenesi ovarica

Il traffico degli androgeni

Il traffico degli estrogeni

Asse Encefalo-Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi

Concentrazione nel sangue della donna fertile e produzione dei principali steroidi ovarici

Steroide	Legame nel sangue	Fase mestruale	Concentrazione plasmatica nmol/l	Produzione µmol/die
Estradiolo	SHBG e albumina	follicolare pre-ovulaz.	0.07-0.22 >0.75	0.30-3.60 0.90
Estrone	Albumina	follicolare pre-ovulaz.	0.20-1.10 >0.40	0.40-2.60 0.90
Progesterone	CBG e albumina	follicolare luteinica	<6.0 6-65	6.4 80
Androstenedione	albumina	-	3.5-7.0	10
Testosterone	SHBG e albumina	-	<3.5	0.9

Principali azioni dell’estradiolo nella donna

Età della vita	Funzione	Conseguenze fenotipiche del difetto
Embrione		
Pubertà	Sviluppo dei caratteri sessuali secondari, crescita ossa lunghe, menarca	Infantilismo sessuale, bassa statura
Adulto	Mantenimento cicli mestruali, fertilità	Amenorrea, infertilità, riduzione caratteri sessuali secondari, osteoporosi

Manifestazioni indotte dall’estradiolo in epoca puberale

Apparato genitale
sviluppo piccole labbra, modificazioni vagina, crescita utero

Ghiandole mammarie
crescita del tessuto mammario

Apparato scheletrico
accelerazione dell’aumento delle ossa lunghe

Tessuto adiposo
Accumulo di adipe in regione gluteo-femorale

Psiche
modificazione dell’atteggiamento nei confronti della sessualità

Principali manifestazioni cliniche dell’ipogonadismo (deficit di estrogeni) nella donna adulta

Amenorrea
Ipotrofia mammelle
Ipotrofia vaginale
Riduzione muco cervicale
(Ipoplasia utero)
Osteoporosi

Ipogonadismo (deficit di estrogeni) nella donna

Ipogonadismo primitivo (ipergonadotropo)
Patologia a livello delle gonadi

Ipogonadismo secondario (ipogonadotropo)
Patologia extra-gonadica (ipotalamo, ipofisi)

Alterazioni della funzione gonadica nella donna

Infertilità (anovulazione cronica)	5-10%
Alterazione ciclo mestruale	15-25%

Principali cause di anovulazione cronica

Con deficit di estrogeni

Anovulazione ipotalamica

Iperprolattinemia

Insufficienza ovarica prematura

Malattie croniche

Complicanza: osteoporosi

Con eccesso di androgeni

Sindrome ovaio policistico (PCOS)

Complicanza: carcinoma endometrio, malattia CV

Diagnostica nell’anovulazione cronica e nell’ipogonadismo femminile

- esame dei genitali esterni e interni
- esame dei caratteri sessuali secondari
- antropometria (BMI, circonferenze corporee)
- estradiolo (e progesterone)
- gonadotropine (basali e dopo stimolo con GnRH e/o clomifene)
- testosterone e altri androgeni (17-OH-P)
- prolattina ed ormoni tiroidei
- ecografia ovarica (e surrenalica)
- cariotipo (mappa cromosomica)

Anovulazione cronica

Presentazione clinica

- amenorrea secondaria (più raramente primaria)
- oligomenorrea
- polimenorrea periodica

Perdite ematiche uterine

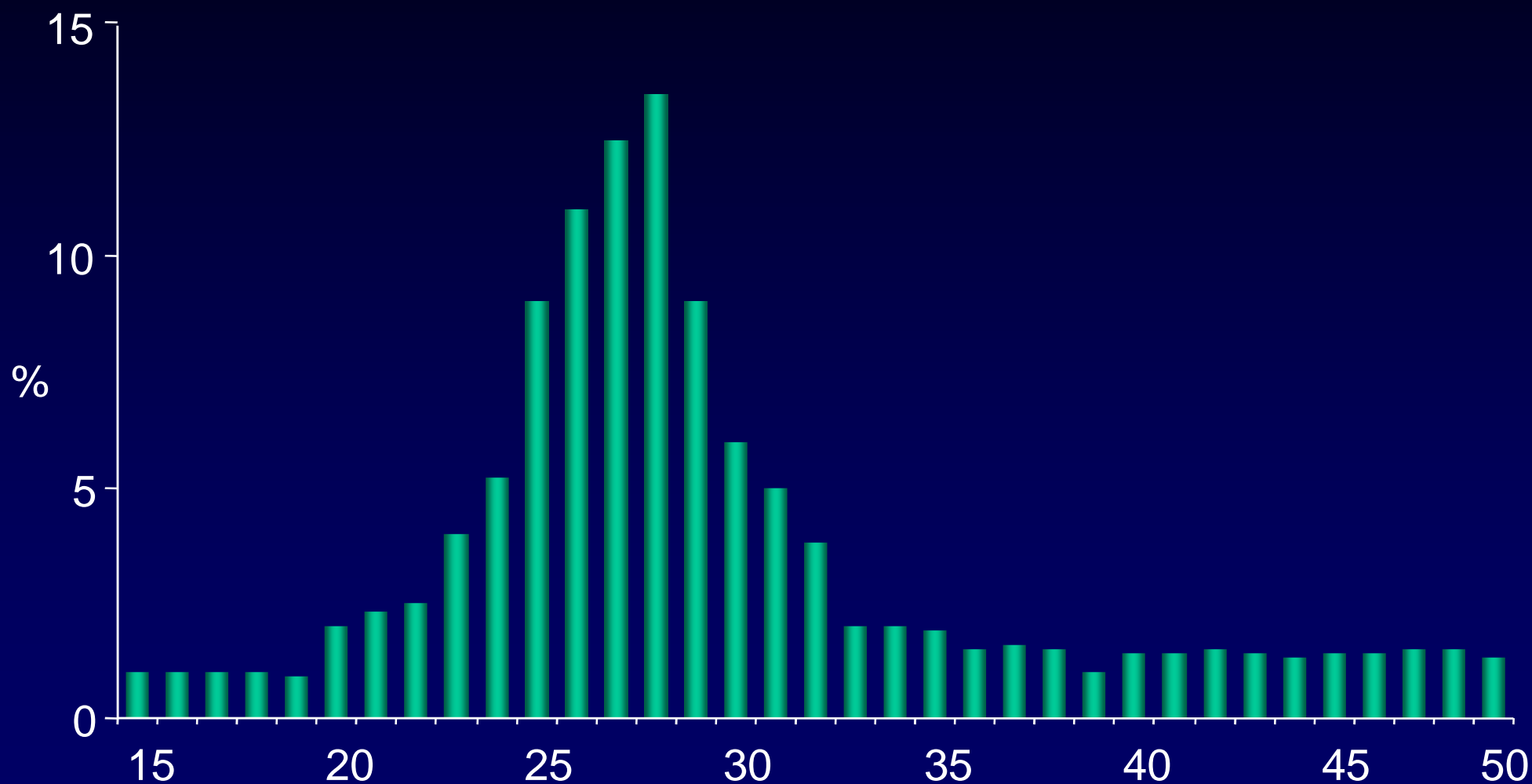
Mestruazione	Perdita ciclica regolare
Menorragia	Mestruazione molto abbondante e/o molto prolungata
Metrorragia	Perdita intermestruale abbondante
Spot uterino	Lieve perdita intermestruale

Cause di menorragie e/o metrorragie

- Complicanze della gravidanza
  - Minaccia aborto, aborto, gravidanza ectopica
- Periodo perimenopausale
- Patologia uterina o vaginale
  - Leiomioma (“fibroma”)
  - Polipo endometrio
  - Adenomiosi
  - Iperplasia endometrio
  - Carcinoma endometrio
  - Carcinoma della cervice
  - Carcinoma della vagina o della vulva
  - Vaginite, corpi estranei in vagina
- Difetti della coagulazione

Caratteristiche del ciclo mestruale normale

- Ritmo (24-35 giorni)
- Durata (4-6 giorni)
- Quantità (20-40 ml)
- Dolore (assente o moderato)

Distribuzione di frequenza della lunghezza del ciclo mestruale

Alterazioni del ciclo mestruale

Amenorrea	Assenza di cicli mestruali
Oligomenorrea	Riduzione del numero dei cicli
Polimenorrea	Aumento del numero dei cicli
Ipermenorrea	Mestruazione molto abbondante
Ipomenorrea	Mestruazione molto scarsa
Dismenorrea	Mestruazione molto dolorosa

Alterazioni del ciclo mestruale

- Polimenorrea (intervalli <24 giorni)
- Oligomenorrea (intervalli >35 giorni)
- Amenorrea (assenza del ciclo >3 mesi)

Subito dopo il menarca: causa più frequente=PCOS
Dopo aver avuto cicli regolari: causa più frequente= patologia ipotalamo- ipofisaria

Meritano approfondimenti diagnostici

- Cicli <24 giorni
- Cicli >35 giorni
- Durata >7 giorni
- Quantità >80 ml

Principali cause di alterazioni del ciclo mestruale

- Sindrome dell’ovaio policistico (PCOS)
- Patologia ipotalamo-ipofisaria
- Ipotiroidismo, iperprolattinemia
- Anoressia nervosa, dieta incongrua, attività fisica intensa

Classificazione dell’amenorrea

Primaria	mancata comparsa dei cicli mestruali all’epoca della pubertà
Secondaria	scomparsa dei cicli dopo un periodo più o meno lungo di cicli regolari

Classificazione della amenorrea (1)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti
Ipogonadismo ipogonadotropo

Patologia ipotalamo-ipofisaria acquisita o congenita

- Neoplasie (adenomi, craniofaringiomi, metastasi, ecc.)
- Malattie granulomatose, infezioni, tesaurismosi
- Traumi, chirurgia, radiazioni, cause vascolari
- Sindrome della sella vuota
- Deficit congenito gonadotropine (s. di Kallman)
- Mutazione congenita recettore GnRH
- Mutazioni congenita subunità β gene FSH o LH

Classificazione della amenorrea (2)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti

Ipogonadismo ipogonadotropo

Patologia ipotalamo-ipofisaria funzionale

- Stress (psichico o fisico)
- Depressione
- Dieta fortemente ipocalorica
- Malnutrizione
- Anoressia nervosa
- Esercizio fisico vigoroso (atlete, ballerine)
- Malattie croniche (insufficienza renale, epatica, AIDS, ecc.)
- Farmaci (antidopaminergici, psicofarmaci, oppioidi)
- Iperprolattinemia, ipotiroidismo, ipertiroidismo, S. Cushing

Classificazione della amenorrea (3)

Anovulazione cronica con estrogeni assenti

Ipogonadismo ipergonadotropo

Insufficienza ovarica congenita o acquisita

- Agenesia gonadica
- Disgenesie gonadiche (s. di Turner, mosaicismi, ecc.)
- Mutazione recettore FSH o LH
- Deficit enzimatici nella steroidogenesi (17-idrossilasi)
- Infezioni (ooforite da parotite o altri virus)
- Trauma, chirurgia, radiazioni, tossici (piombo)
- Farmaci (chemioterapia)
- Malattie autoimmuni (poliendocrinopatia autoimmune)
- Malattie granulomatose
- Malattie croniche gravi
- Malnutrizione

Classificazione della amenorrea (4)

Anovulazione cronica con estrogeni presenti

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Iperplasia surrenalica congenita non classica (tardiva, criptica)

Sindrome di Cushing

Resistenza ai glucocorticoidi

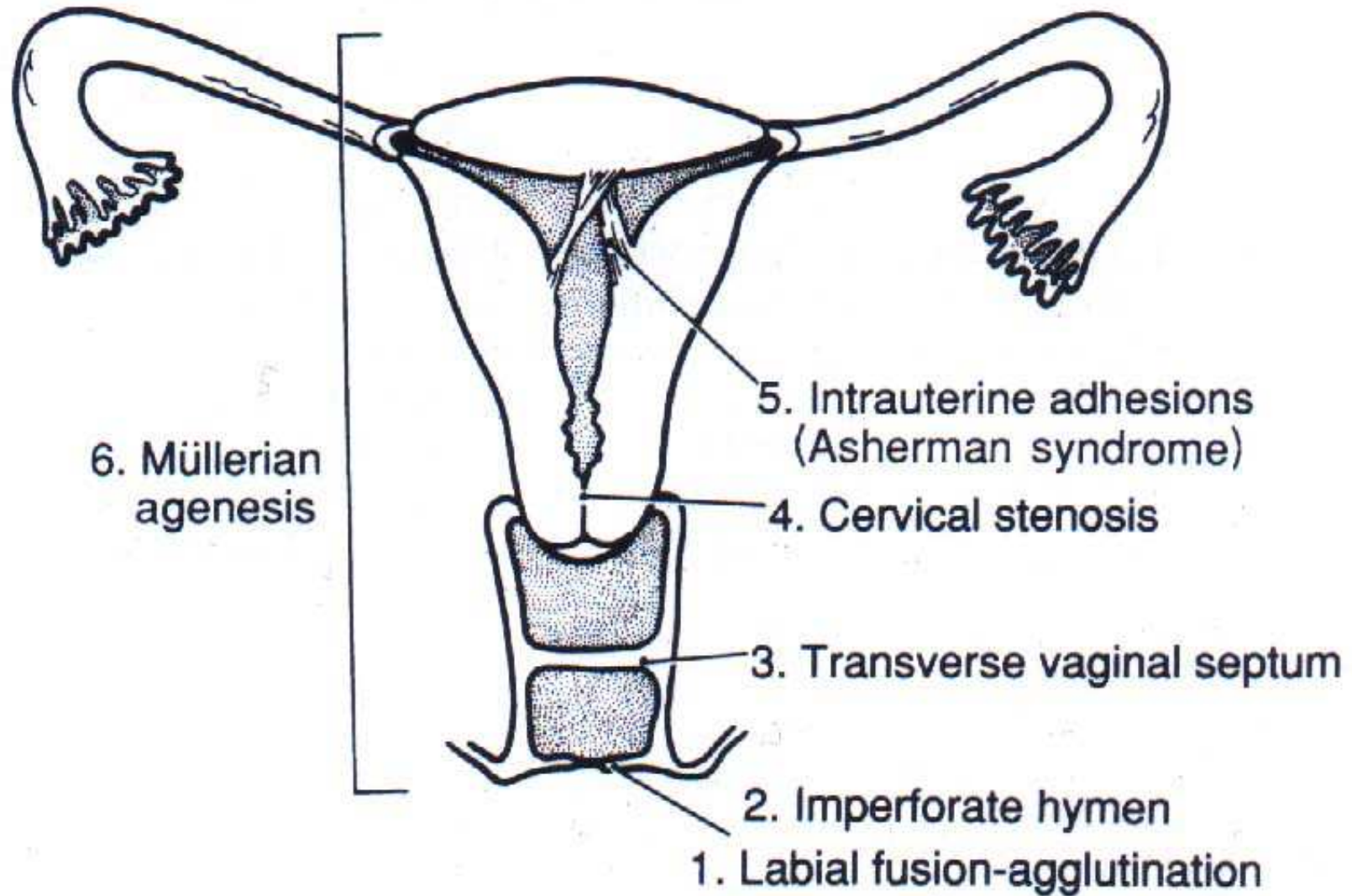
Neoplasie ovariche

Neoplasie surrenaliche

Classificazione della amenorrea (5)

Difetti anatomici

Fusione delle piccole labbra
Imene imperforato
Setto vaginale
Agenesia vaginale isolata
Agenesia cervicale isolata
Agenesia Mulleriana (sindrome di Rokitanski)
Ipoplasia o aplasia congenita dell'endometrio
Stenosi cervicale iatrogena
Sinechie uterine (s. di Asherman)
Resistenza completa agli androgeni (femminilizzazione testicolare)

Anatomical Defects
6. Müllerian agenesis
5. Intrauterine adhesions (Asherman syndrome)
4. Cervical stenosis
3. Transverse vaginal septum
2. Imperforate hymen
1. Labial fusion-agglutination

Diagnostica delle amenorree

Anamnesi

- Epoca pubertà
- Ritmo, quantità, durata cicli mestruali
- Epoca comparsa irsutismo (se presente)
- Attività sessuale, uso di contraccezione
- Pregresse gravidanze, parti e allattamento
- Pregressi raschiamenti utero
- Attività fisica, stress psichici
- Abitudini alimentari, variazioni peso corporeo
- Malattie croniche, uso di farmaci
- Sintomi di ipoestrogenismo
- Galattorrea

Diagnostica delle amenorree

Esame obiettivo

- Distribuzione adiposa
- Mammelle (dimensioni, secrezione)
- Peli (irsutismo)
- Virilizzazione
  - voce
  - capelli
  - acne
  - clitoride
  - masse muscolari

Inquadramento delle amenorree

	Gonadotropine plasmatiche	Mestruazione dopo progesterone
Ovaio policistico Iperpl. surr. cong	Normali/lievemente aumentate	Sì
Insufficienza ovarica	Molto aumentate	No
Patologie ipotalamo-ipofisarie	Normali/basse	No

Percorso diagnostico nell'amenorrea
1. anamnesi ed esame obiettivo
2. valutazione clinica dell'assetto estrogenico
3. escludere gravidanza
4. prolattinemia
5. somministrazione di progestinici
+ Sanguinamento da privazione
Prolattina elevata
− Sanguinamento da privazione
dosaggio LH - FSH
basse o normali
alte
somministrazione ciclica di estroprogestinici
+ Sanguinamento da privazione
− Sanguinamento da privazione
Esami radiografici
Anovulazione cronica con estrogeni presenti (PCOS)
Tumore ipotalamico o ipofisario (prolattinoma)
Anovulazione cronica con estrogeni assenti (amenorrea ipotalamica funzionale)
Difetto anatomico (agenesia mülleriana)
Insufficienza ovarica (prematura, disgenesia)

Sindrome dell’ovaio policistico (PCOS)

Patologia frequente (5-10% delle donne in età fertile)
Patogenesi incerta (multifattoriale)
Inizio in genere subito dopo il menarca

Irregolarità mestruali e/o anovulatorietà (infertilità)
Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
Cisti ovariche

Altre caratteristiche frequenti, ma non costanti:

- Elevato rapporto LH/FSH (>2)
- Sovrappeso o obesità
- Alterazioni metaboliche

Spesso la diagnosi è posta per esclusione

Condizioni in cui si possono riscontrare ovaie policistiche

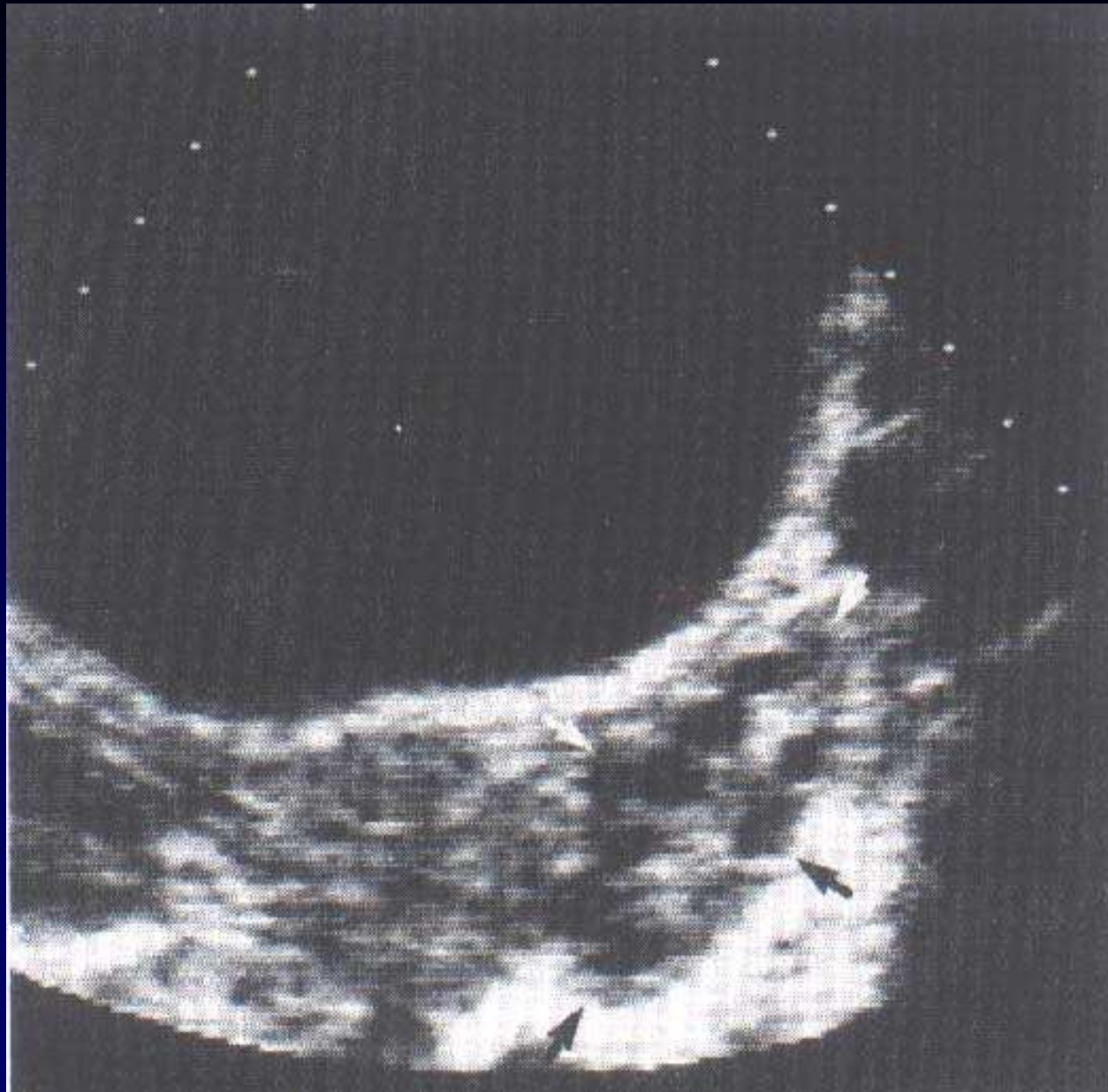
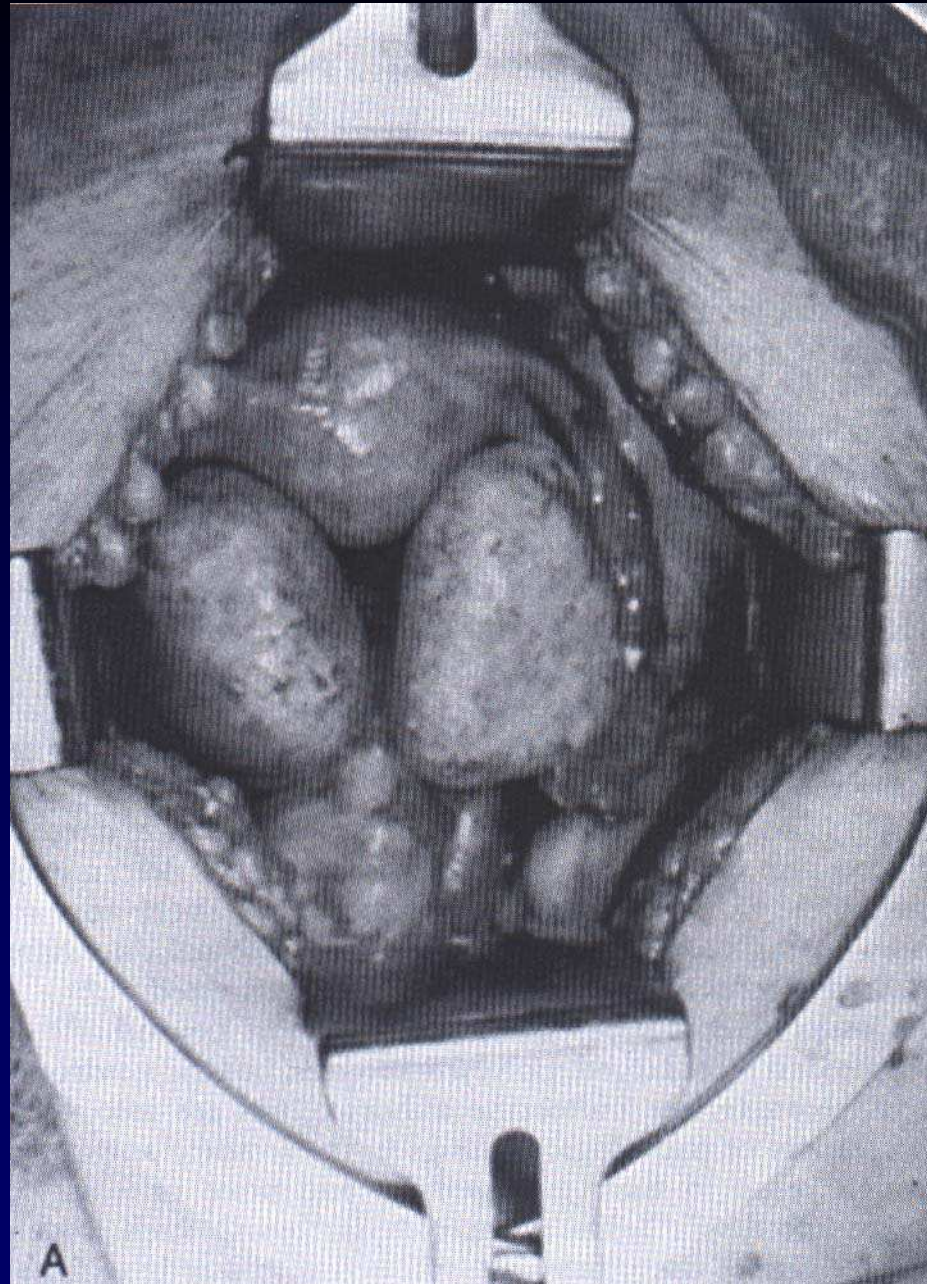
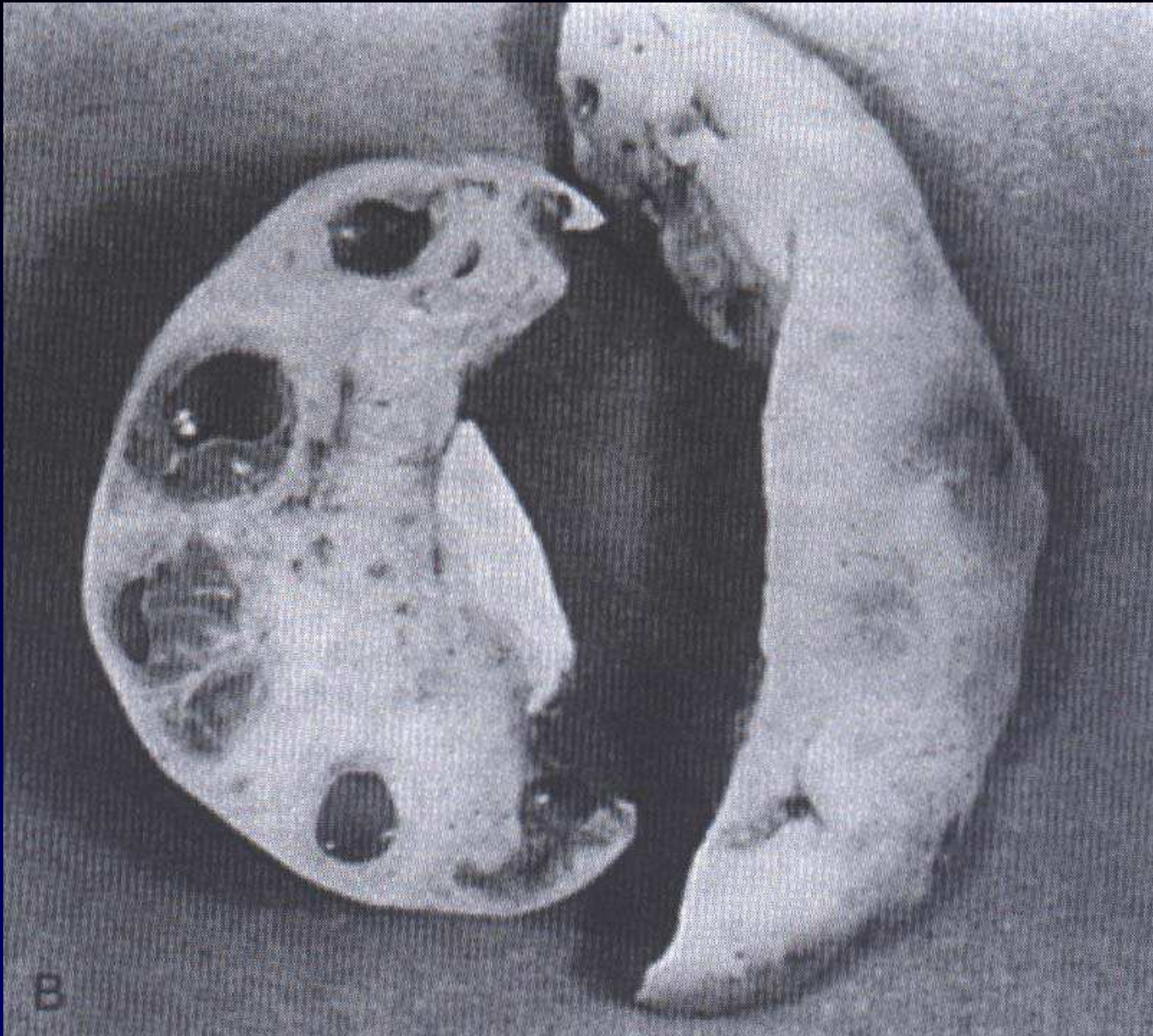
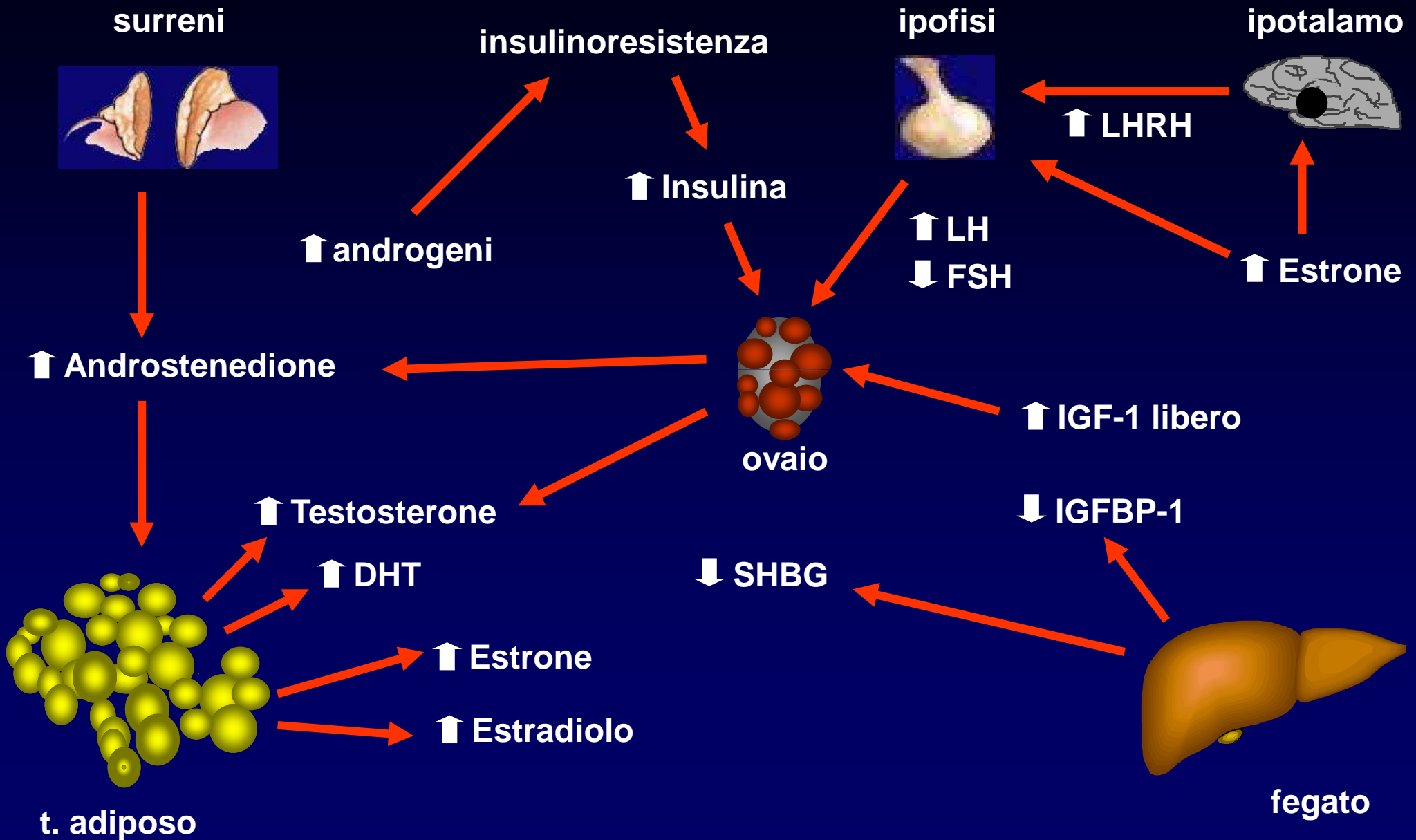
Donna "normale" (5-25%)

Sindrome dell'ovaio policistico primitiva (~75%)

Sindromi dell'ovaio policistico secondarie

- deficit enzimatici surrenalici con iperandrogenismo
- deficit aromatasi
- sindrome di Cushing
- tumori ovarici e surrenalici androgeno-secernenti
- iperandrogenismi iatrogeni
- sindromi da severa insulinoresistenza e acanthosis nigricans tipo A e tipo B
- lepreconismo
- altre rare sindromi congenite con grave insulinoresistenza
- glicogenosi
- iperprolattinemia

Stime di prevalenza della sindrome dell’ovaio policistico

Ecografia	~20%
Oligomenorrea	~5%
Oligomenorrea + Iperandrogenismo	~5%

Fisiopatologia della PCOS

Manifestazioni della PCOS

Cliniche

- alterazioni mestruali (66%)[amenorrea (19%), oligomenorrea (47%)]
- iperandrogenismo (48%)
- infertilità (80%)
- obesità (38%)
- nessuna (20% delle donne con ovaie policistiche)

Endocrine

- ↑ androgeni
- ↑ LH
- ↑ insulina
- ↓ SHBG

Possibili complicanze

- iperlipidemia
- diabete
- ipertensione arteriosa
- patologia cardiovascolare
- carcinoma endometrio

Iperandrogenismo

Sindrome clinicamente eterogenea determinata da un eccesso di androgeni circolanti o da una ipersensibilità tissutale agli androgeni

Principali androgeni

• DHEA	essenzialmente surrenalico circola in gran parte come solfato
• Androstenedione	principalmente ovarico
• Testosterone	principalmente ovarico in gran parte legato a SHBG e albumina
• Diidrotestosterone	prodotto di conversione periferica

Cause di iperandrogenismo (1)

Ovariche

- Sindrome ovaio policistico (PCOS)
- Ipertecosi (variante di PCOS)
- Neoplasia ovarica secernente androgeni

Surrenaliche

- Iperplasia congenita non classica
- Sindrome di Cushing
- Resistenza ai glucocorticoidi
- Neoplasia surrenalica secernente androgeni

Cause di iperandrogenismo (2)

Condizioni specifiche della gravidanza

- Luteoma
- Hypereaction luteinalis
- Deficit aromatasi nel feto

Altre cause

- Iperprolattinemia
- Ipotiroiridismo
- Farmaci (anabolizzanti)
- Irsutismo idiopatico

Prevalenza dell’iperandrogenismo nella donna in età fertile

Tutte le cause	~10%
- PCOS	5-7%
- Irsutismo idiopatico	2-3%
- Iperandrogenismo surrenalico funzionale	1-2%
- Deficit enzimatici surrenalici	~ 0.1%
- Tumori	assai rari

Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (1)

Alterazioni a carico di cute e annessi cutanei

- irsutismo
- acne
- alopecia androgenica

Alterazioni riproduttive

- infertilità
- alterazioni del ciclo mestruale
- iperestrogenismo relativo cronico (rischio di neoplasie endometriali)

Manifestazioni cliniche associate all'iperandrogenismo (2)

Alterazioni metaboliche

- insulinoresistenza e alterazioni della tolleranza ai carboidrati
- alterazioni del profilo lipidico
  (↓ colesterolo HDL, ↑ colesterolo LDL, ipertrigliceridemia)

Virilizzazione

- calvizie bitemporale
- ipertrofia clitoridea
- modificazione del timbro della voce (ipertrofia laringea)
- ipotrofia delle ghiandole mammarie
- aumento delle masse muscolari

Markers della sede di iperproduzione degli androgeni

- Ovaio — Testosterone, Androstenedione
- Surrene — 17-OH-Progesterone, DHEAS
- Periferia — 3α-androstenediolo glicuronide

Livelli di androgeni suggestivi di patologia organica

Testosterone >2 ng/ml →Tumore ovarico

DHEAS >8 μg/ml →Tumore surrenalico

17-OH-progesterone >8 ng/ml →Iperplasia surrenalica
17-OH-progesterone >10 ng/ml 30’ dopo ACTH e.v. →Iperplasia surrenalica
17-OH-progesterone <2 ng/ml →no iperplasia surrenalica

Eccesso di peli: definizioni

Ipertricosi eccessiva crescita di peli in sedi normali per la donna

Irsutismo eccessiva crescita di peli in sedi caratteristiche del sesso maschile

Classificazione dei peli

Peli non sessuali

capelli, ciglia, sopracciglia

Peli ambosessuali

ascella, triangolo pubico, avambraccio, gamba

Peli sessuali maschili

guancia, labbro superiore, mento, torace, linea alba, regione lombo-sacrale, coscia

Metodi per la quantificazione dell'irsutismo

Metodo	Misura
Punteggio di Ferriman-Gallwey (semiquantitativo)	clinica
Diametro del pelo (dopo asportazione)	microscopica
Densità dei peli (dopo rasatura)	fotografica
Velocità di crescita dei peli (dopo rasatura)	fotografica

Principali cause di irsutismo

Eccesso di androgeni surrenalici

- Iperandrogenismo surrenalico funzionale
- Sindrome di Cushing, deficit enzimatici congeniti
- Tumori androgeno-secernenti

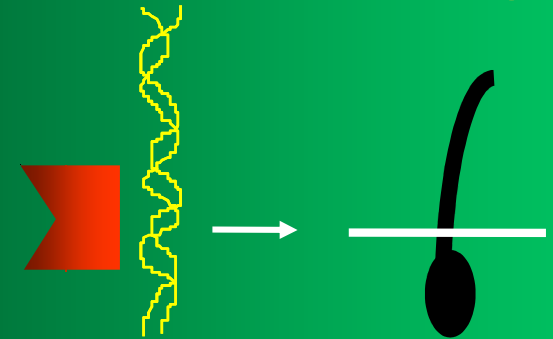
Eccesso di androgeni ovarici

- Sindrome dell'ovaio policistico
- Iperandrogenismo ovarico funzionale
- Tumori androgeno-secernenti

Ipersensibilità periferica agli androgeni

- Aumentata attività 5α-reduttasi
- Altri meccanismi ?

Farmaci, iperprolattinemia, ipotiroidismo

sintesi androgenica
attivazione
interazione con il recettore
risposta biologica
DHEA
Andro-stenedione
Testosterone
DHT
5α-reduttasi
DHEA-S
legame alla SHBG

Tumori responsabili di iperandrogenismo

Ovarici (producono testosterone o androstenedione)

- Tumore a cellule di Sertoli-Leydig
- Tumore a cellule ilari
- Tumore a cellule lipoidi
- Tumori della granulosa-teca

Surrenalici (producono DHEAS o androstenedione)

- Adenomi
- Carcinomi

Irsutismo idiopatico

Irsutismo

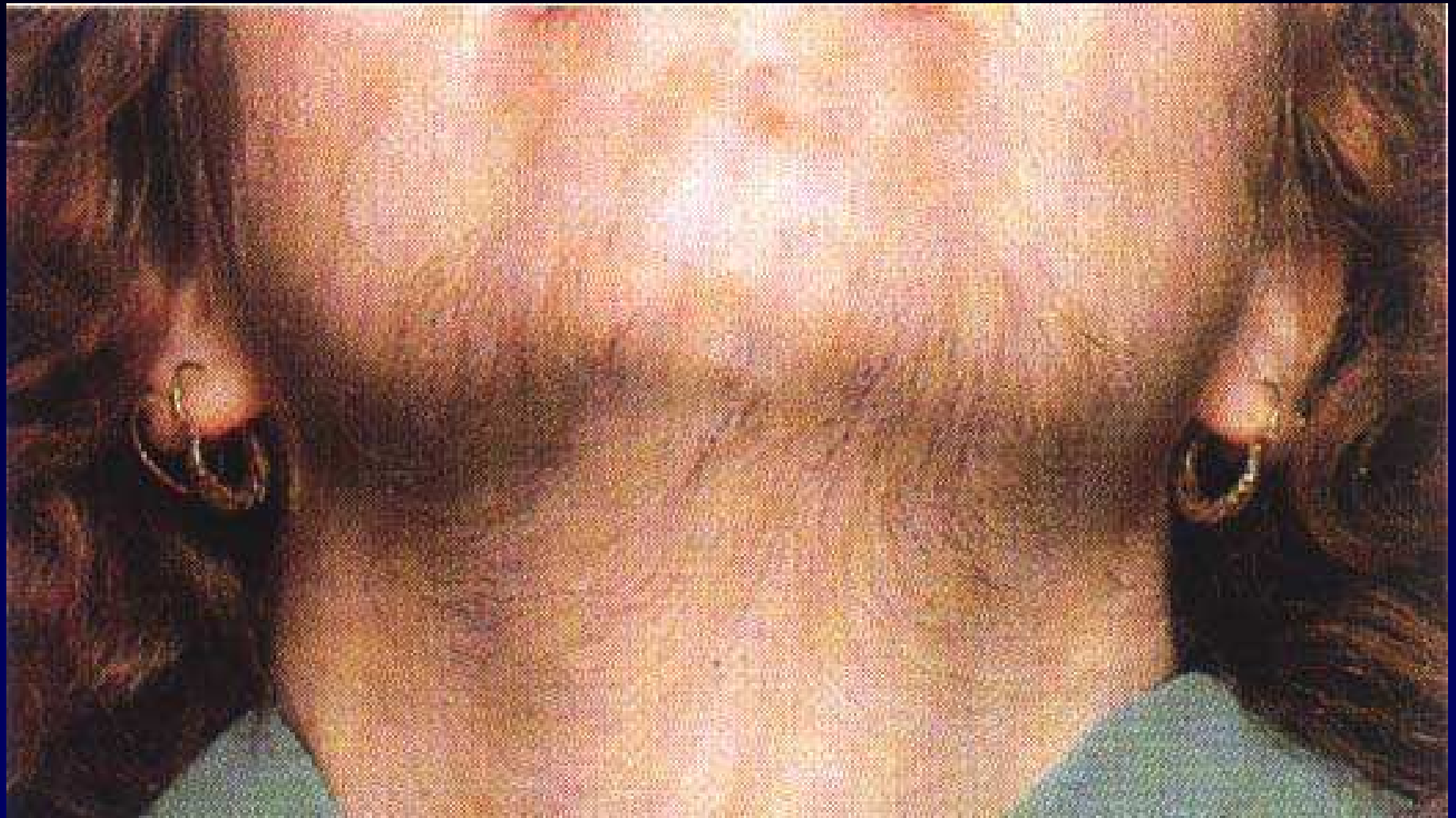
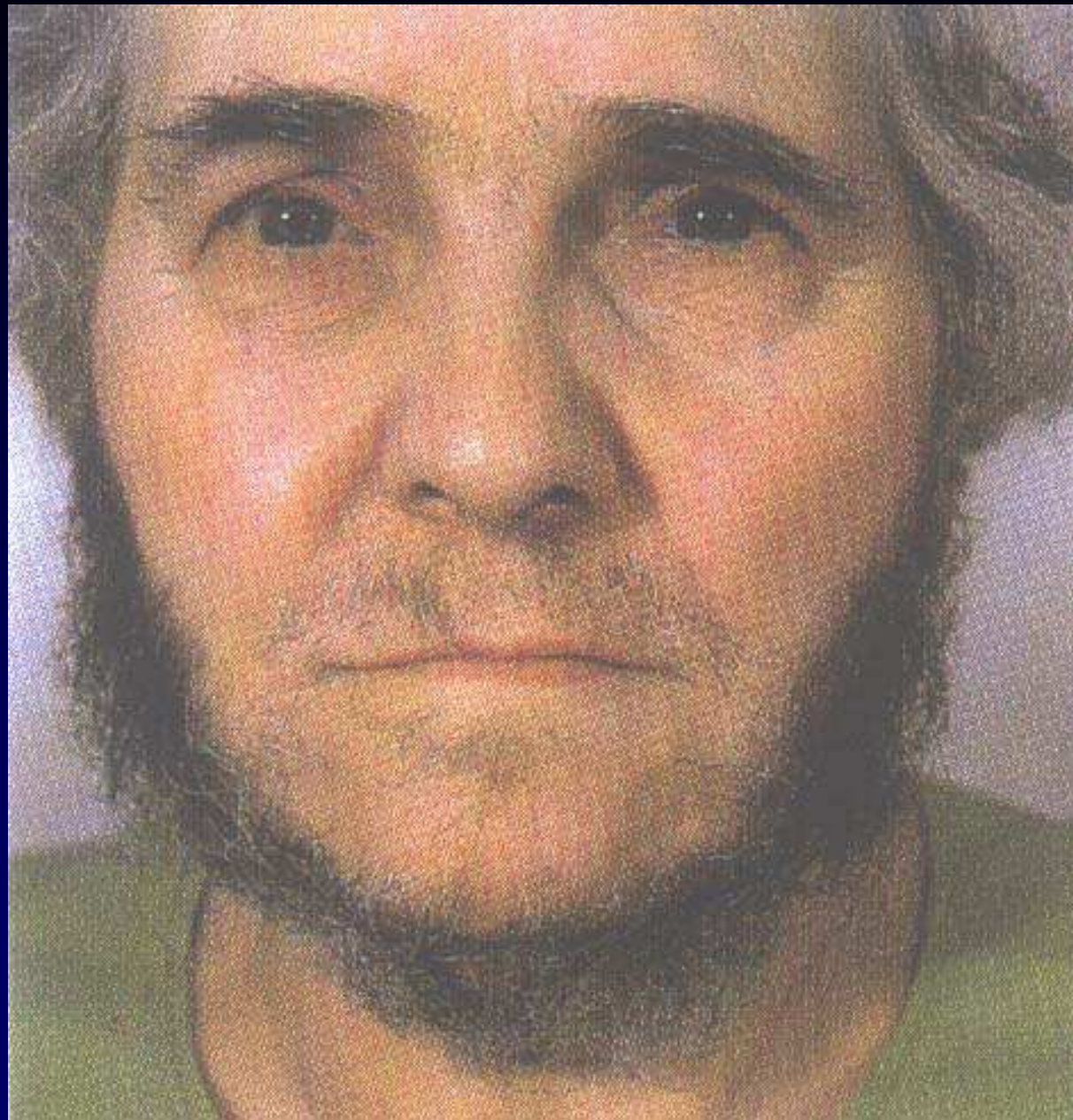
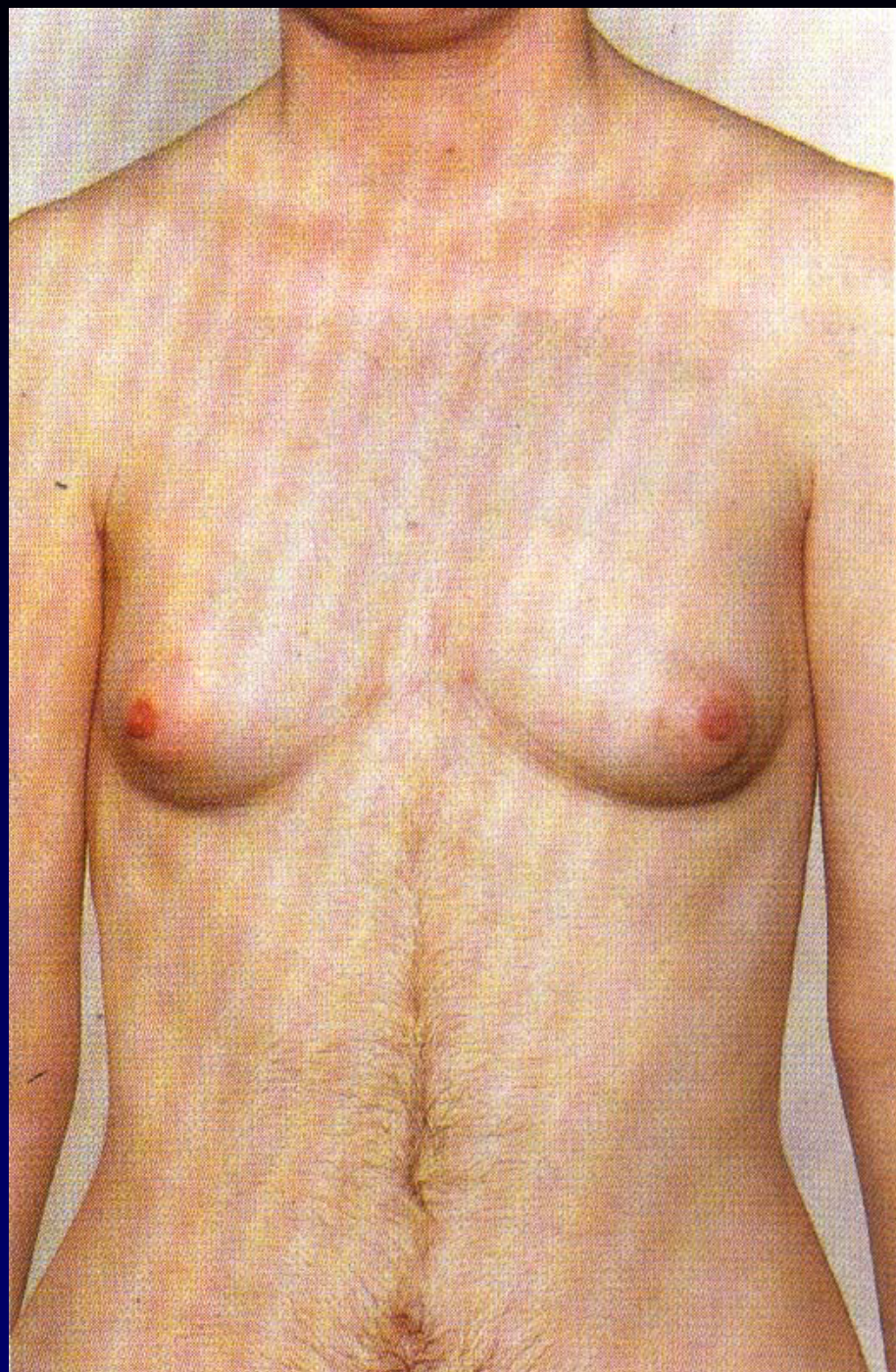
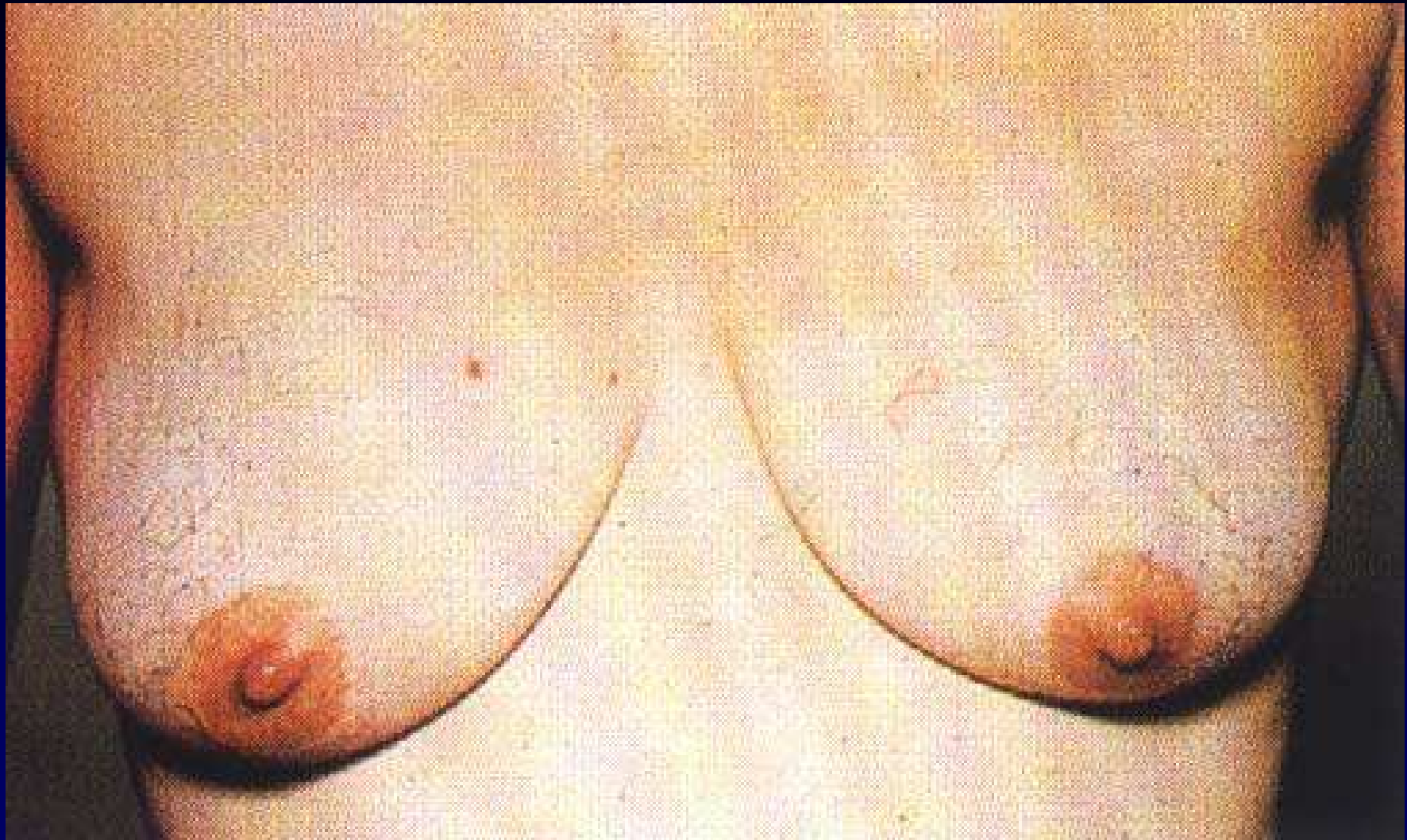
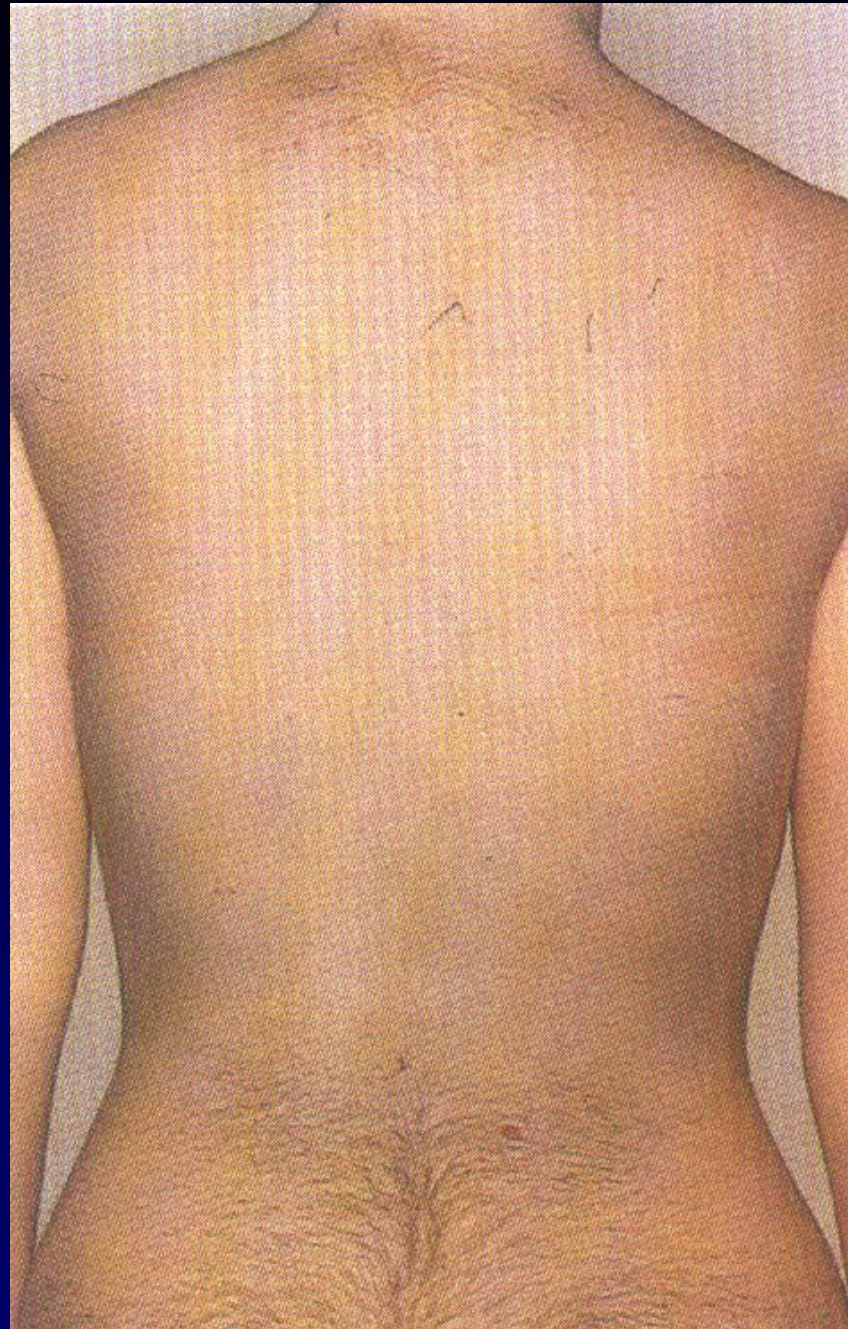
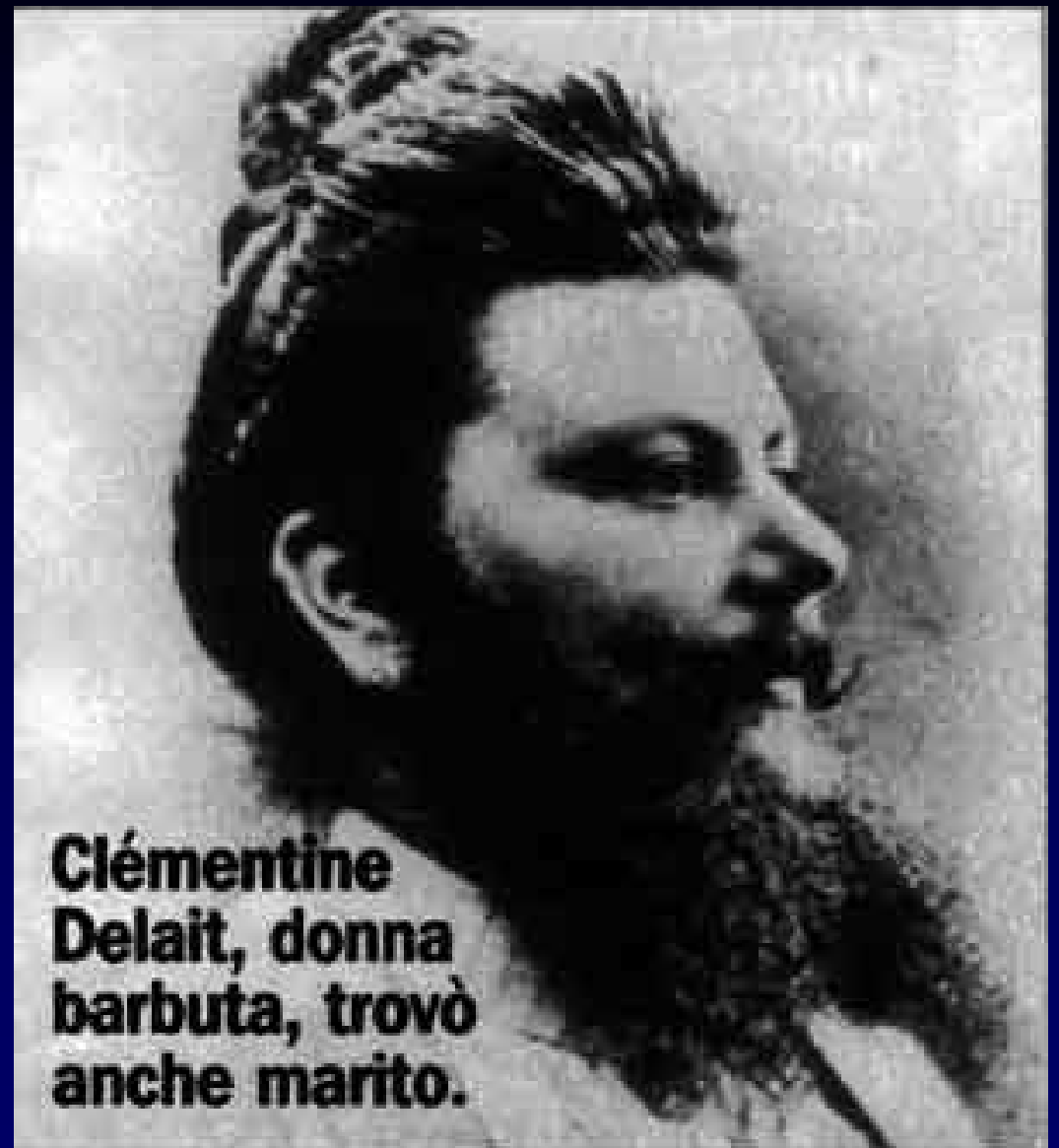
Cicli mestruali normali (ovulatori nell'80% casi)

Normale testosterone e altri androgeni nel plasma

Mancanza di virilizzazione

Normale prolattina e ormoni tiroidei nel plasma

Anamnesi negativa per farmaci che aumentano i peli

Diagnosi posta per esclusione

Clémentine
Delait, donna
barbuta, trovò
anche marito.